

Octrooiraad



[10] A **Terinzagelegging** [11] **7512107**

Nederland

[19] NL

[54] Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met anti-inflammatoire werking, de door toepassing daarvan verkregen voorwerpen, alsmede werkwijze ter bereiding van verbindingen met anti-inflammatoire werking.

[51] Int.Cl<sup>2</sup>: A61K31/165, C07D295/18, C07C103/22, C07C103/76.

[71] Aanvrager: Syntex Corporation te Panama.

[74] Gem.: Dr. J.G. Frielink c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
's-Gravenhage.

[21] Aanvraag Nr. 7512107.

[22] Ingediend 15 oktober 1975.

[32] Voorrang vanaf 13 januari 1967, 7 december 1967.

[33] Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

[31] Nummers van de voorrangsaanvragen: 608997, 694771.

[23] --

[61] --

[62] Afsplitsing van O.A. 6800251 (ingediend 8 januari 1968).

[43] Ter inzage gelegd 30 januari 1976.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

**BEST AVAILABLE COPY**

Syntex Corporation, te Panama, Panama.

Afsplitsing van O.A. 68.00251, ingediend d.d. 8-1-1968.

Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met anti-inflammatoire werking, de door toepassing daarvan verkregen voorwerpen, alsmede werkwijze ter bereiding van verbindingen met anti-inflammatoire werking.  
=====

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met anti-inflammatoire, analgetische, antipyretische en antipruritische werking, door een werkzame stof in een voor therapeutische toepassing geschikte toedieningsvorm te brengen, op de door toepassing van die werkwijze verkregen voorwerpen en op een werkwijze ter bereiding van verbindingen met anti-inflammatoire, analgetische, antipyretische en antipruritische werking, die nodig zijn voor de eerstgenoemde werkwijze.

Gevonden werd, dat de op plaats 6 van de naftaleen-kern gesubstitueerde 2-naftylpropionzuuramiden met formule 1 van het formuleblad, waarin  $R_1$  een alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, alkylmercapto- of trifluormethylrest of een fluor- of chlooratoom,  $R_2$  en  $R_3$  elk een waterstofatoom of een eventueel gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl- of arylrest voorstellen, of  $R_2$  en  $R_3$  samen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een heterocyclische ring vormen, die behalve het genoemde stikstofatoom nog een of meer extra heteroatomen kan bevatten, een anti-inflammatoire, analgetische, antipyretische en antipruritische werking vertonen.

De alkyl-, alkoxy- en alkylmercaptogroepen kunnen vertakt zijn en bevatten ten hoogste 6 koolstofatomen. Cycloalkylgroepen zijn die met 3-7 koolstofatomen.

De nieuwe verbindingen hebben grote waarde bij behan-

75 12 10 7

deling van ontsteking van de huid, ogen, ademhalingswegen, beenderen en interne organen, van contactdermatitis, allergische reacties en rheumatoïde arthritis. In die gevallen, waarbij genoemde aandoeningen gepaard gaan met pijn, pyrexia en pruritus, gekoppeld aan ontsteking, zijn deze ver- 5  
bindingen bruikbaar voor het verlichten van deze nevenverschijnselen alsmede van de hoofdaandoening. De onderhavige verbindingen zijn bovendien nuttig voor de behandeling van pijn, pyrexia, pruritus en andere syndromen als zodanig, 10  
zoals die welke veroorzaakt zijn door beenfractuur, kiespijn, bacterie- en virusinfecties, contact met vergif, neuralgia, neuritis, laceraties, contusies, schavingen en dergelijke.

Volgens de uitvinding past men bij de bereiding van de farmaceutische preparaten als werkzame stof ten minste 15  
een verbinding met formule 1 toe. De farmaceutische preparaten worden op gebruikelijke wijze bereid. Bij voorkeur bereidt men preparaten voor orale toediening, bijvoorbeeld oplossingen, suspensies, tabletten, pillen, capsules, poeders, waaronder preparaten met vertraagde werking. De pre- 20  
paraten kunnen ook andere geneesmiddelen bevatten.

Volgens de uitvinding bereidt men verbindingen met formule 1 op voor de synthese van analoge verbindingen bekende wijze; bijvoorbeeld door het overeenkomstige  $\alpha$ -(2-naftylpropionzuur) met behulp van thionylchloride of fosfor- 25  
pentachloride in het zuurchloride om te zetten en dit laatste te laten reageren met een overmaat ammoniak of met een amine, zoals methylamine, ethylamine, methylethylamine, dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, N-ethylpiperazine, morfoline, di-(methoxymethyleen)- 30  
amine, isopropylamine, aniline, N-methyl-N-cyclopentylamine en dergelijke.

De met de aminen met formule 1 overeenkomende zuren, die als uitgangsstoffen bij de onderhavige werkwijze kunnen worden gebruikt, kunnen eveneens op voor de synthese van 35  
analoge verbindingen bekende wijze worden verkregen, zoals

75 12 107

in bijzonderheden in de hoofdaanvraag 68.00251 is beschreven.

Men kan bijvoorbeeld in de overeenkomstige 2-naftylazijnzuren met formule 2 op de  $\alpha$ -plaats een methylgroep invoeren. Daartoe worden de 2-naftylazijnzuurderivaten met formule 2 met gebruikelijke middelen veresterd, zoals bijvoorbeeld met een alkanol in aanwezigheid van boortrifluoride. De verkregen esters laat men reageren met een alkalimetaalhydride, zoals natriumhydride, in een ether als oplosmiddel zoals monoglyme, en daarna met een methylhalogenide zoals methyljodide, waardoor de desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftylpropionzuur esters (esters van de verbindingen met formule 11), verkregen worden. Laatstgenoemde verbindingen kunnen worden gehydrolyseerd door ze in een basische oplossing onder terugvloeiakoeling te verhitten.

Bij een andere methode ter invoering van een  $\alpha$ -methylgroep in de 2-naftylazijnzuren laat men een ester van een zuur met formule 2 reageren met een alkalimetaal of alkalimetaalhydride in een dialkylcarbonaat zoals diethylcarbonaat, waardoor de desbetreffende  $\alpha$ -carbalkoxyderivaten (2-naftylmalonzuuresters) verkregen worden. Laatstgenoemde verbindingen worden eerst met een equivalent van een alkalimetaalhydride in een koolwaterstof als oplosmiddel en daarna met een alkylhalogenide behandeld, waardoor de desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftyl)  $\alpha$ -carbalkoxypropionzuuresters worden verkregen. Laatstgenoemde verbindingen worden gehydrolyseerd en gede-carboxyleerd tot de overeenkomstige  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuurderivaten.

Bij een andere werkwijze ter bereiding van verbindingen met formule 11, die als uitgangsstoffen bij de onderhavige werkwijze kunnen dienen, gaat men uit van gesubstitueerde 1-tetralonen via een reeks van reacties weergegeven in fig. 1.

Een 1.2-tetralon met formule 3 wordt met een dialkylcarbonaat in aanwezigheid van een alkalimetaalhydride in een koolwaterstof als oplosmiddel verhit, waardoor de des-

75 12 10 7

betreffende carbalkoxyverbindingen met formule 4 verkregen worden. Deze worden dan weer behandeld met een alkalimetaalhydride in een koolwaterstof als oplosmiddel en vervolgens met een  $\alpha$ -halogeenpropionzuurester onder vorming van een 2-carbalkoxy 2-( $\alpha$ -carbalkoxyethyl) 1-tetralon met formule 5. Dit wordt met een zuur gehydrolyseerd tot de 2-( $\alpha$ -carboxyethyl)verbinding met formule 6, die door reductie een hydroxyverbinding met formule 7 levert. Door katalytische hydrogenering ontstaat hieruit een 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuurderivaat met formule 8, dat veresterd wordt tot de verbinding met formule 9 en vervolgens door verhitting met palladium-houtskool als katalysator bij 180°C een dehydrogenering ondergaat tot de overeenkomstige  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuurverbinding met formule 10. Hieruit ontstaat door hydrolyse de desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuurverbinding met formule 11.

Een andere methode waarmee de uitgangstoffen met formule 11 kunnen worden bereid, bestaat uit de reactie tussen een 2-tetralon met formule 12 met een 1-carbalkoxyalkylideen trifenylfosforan tot het desbetreffende 2-( $\alpha$ -alkoxycarbonyl-ethylideen)tetralien. Deze laatste verbinding geeft bij verhitting met palladium-houtskool als katalysator het desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuuresterderivaat.

De onderhavige  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuuramiden bezitten een asymmetrisch koolstofatoom en kunnen dus in enantiomorphe vormen voorkomen. De optische isomeren van de onderhavige derivaten vallen binnen het kader van deze uitvinding. In sommige gevallen heeft de ene enantiomorphe vorm een grotere anti-inflammatoire, analgetische, antipyretische en antipruritische activiteit dan de andere enantiomorphe vorm.

De racematen kunnen met gebruikelijke methoden gesplitst worden, zoals door selectieve biologische afbraak of door het bereiden van diastereoïsomere zouten van de als uitgangsstoffen toe te passen  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuren met een alkaloïde, zoals cinchonidine en het door gefractioneerde kristallisatie scheiden van de diastereoïsomeren.

75 12 10 7

De bij de bereiding van de uitgangsstoffen met formule 11 benodigde zuren met formule 2 kunnen eveneens op op zichzelf bekende wijze worden verkregen, bijvoorbeeld door een gesubstitueerd naftaleen met formule 13 te laten reageren met acetylchloride in nitrobenzeen in aanwezigheid van aluminiumchloride en het verkregen 2-acetyl-naftaleenderivaat met morfoline in aanwezigheid van zwavel op 150°C te verhitten, waarna het verkregen produkt met geconcentreerd zoutzuur onder terugvloei-coeling wordt gekookt onder vorming van het desbetreffende 2-naftylazijnzuurderivaat met formule 2.

De 1-tetralonen met formule 3 worden met gebruikelijke methoden bereid, bijvoorbeeld door katalytische hydrogenering van de gesubstitueerde naftalenen, gevolgd door een oxydatie met chroomzuur van de verkregen gesubstitueerde tetralinen.

#### Voorbeeld I

Men voegt een suspensie van 2,4 g natriumhydride in 20 ml benzeen bij een mengsel van 23 g  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur en 450 ml benzeen. Men roert het verkregen mengsel gedurende 4 uren, koelt het daarna af tot 0°C en voegt 19 g oxalylchloride toe. Daarna laat men het mengsel gedurende 4 uren staan, verzadigt het met ammoniak en laat nog 8 uren staan. Vervolgens dampst men het mengsel onder verlaagde druk droog, neemt het residu op in methyleenchloride, wast de oplossing met water tot neutrale reactie, droogt, filtreert en dampst droog. Men verkrijgt op deze wijze  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuuramide.

Op analoge wijze worden  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N-methylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N.N-dimethylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N-ethylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N.N-diethylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuurpyrrolidide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuurpiperidide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuurmorfolidide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuurpiperazide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur 4'-methylpiperazide verkregen door de ammoniak te vervangen door methyleenamine, dimethyla-

75 12 10 7

-mine, ethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morfoline, piperazine, respectievelijk N-methylpiperazine.

Wanneer men het  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur vervangt door  $\alpha$ -(6-methyl 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 147-149° C),  $\alpha$ -(6-ethoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 161° C),  $\alpha$ -(6-trifluormethyl 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 114-118° C),  $\alpha$ -(6-chloor 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 140-141° C),  $\alpha$ -(6-methoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 151° C),  $\alpha$ -(6-methylmercapto 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 140° C),  $\alpha$ -(6-tert.butyl 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 142-144° C),  $\alpha$ -(6-n.propoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 121-122° C) of  $\alpha$ -(6-isopropoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 113-114° C), dan verkrijgt men door toepassing van de bovenbeschreven werkwijze de overeenkomstige amiden.

#### Voorbeeld II

Bestanddelen	Hoeveelheid per tablet, mg	
$\alpha$ -(6-methoxy 2-naftyl)propionzuuramide	30	
maïszetmeel	100	
lactose	370	20
magnesiumstearaat	2	

Bovenstaande bestanddelen worden innig met elkaar gemengd en tot enkelvoudige tabletten met inkeping geperst.

#### Voorbeeld III

Bestanddelen	Hoeveelheid per capsule, mg	
$\alpha$ -(6-methylthio 2-naftyl)propionzuuramide	25	
lactose	225	

Bovenstaande bestanddelen worden gemengd en in een gelatinecapsule No. 1 met harde wand gebracht.

- conclusies -

75 12 10 7

## C O N C L U S I E S

1. Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met anti-inflammatoire, analgetische, antipyretische en antipruritische werking, door een werkzame stof in een voor therapeutische toepassing geschikte toedieningsvorm te brengen, m e t h e t k e n n e r k, dat men als werkzame stof een verbinding met formule 1 toepast, in welke formule  $R_1$  een alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, alkyl-mercapto- of trifluormethylrest of een fluor- of chlooratoom, en  $R_2$  en  $R_3$  elk een waterstofatoom of een eventueel gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl- of arylrest voorstellen of  $R_2$  en  $R_3$  samen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gebonden een heterocyclische ring vormen, die behalve het genoemde stikstofatoom nog één of meer extra heteroatomen kan bevatten. 5 10 15

2. Voorwerp, verkregen door toepassing van de werkwijze volgens conclusie 1.

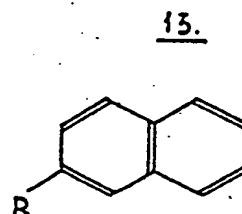
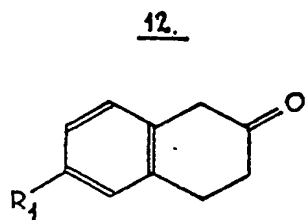
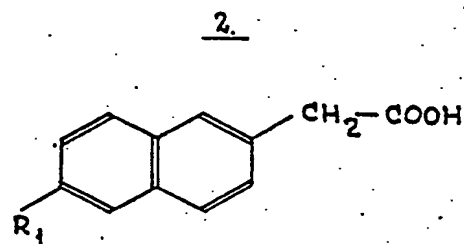
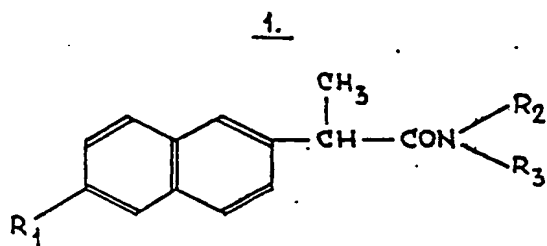
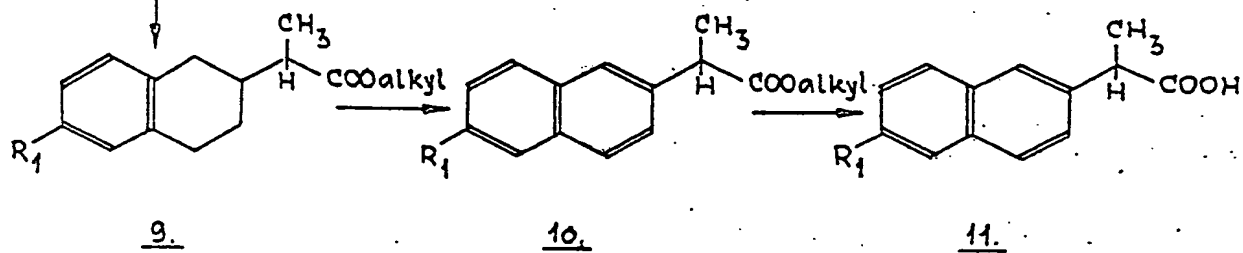
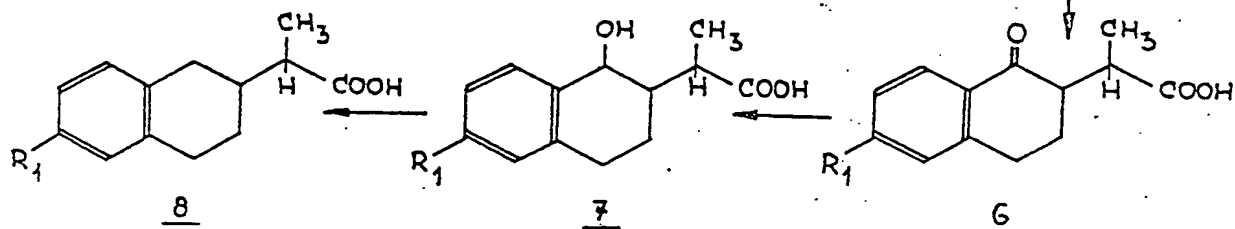
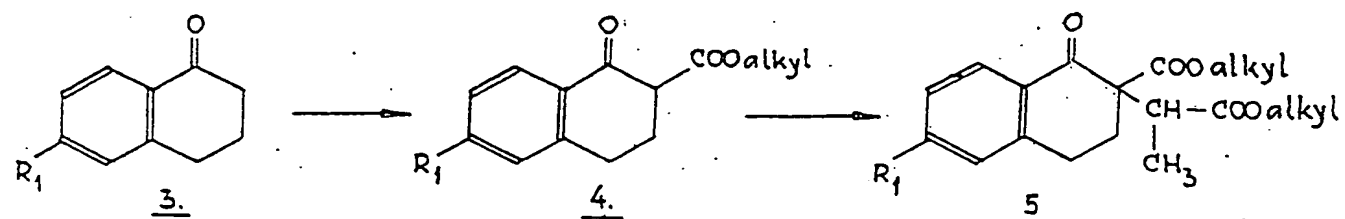
3. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met anti-inflammatoire, antipyretische, antipruritische en analgetische werking, benodigd voor de werkwijze volgens de conclusie 1, m e t h e t k e n n e r k, dat men een verbinding met formule 1, waarin  $R_1$ ,  $R_2$  en  $R_3$  de in conclusie 1 aangegeven betekenis hebben, op voor de synthese van analoge verbindingen bekende wijze bereidt. 20 25

\* \* \* \* \*

7512107



f.g.1.



SYNTEX CORPORATION  
Panama, Panama

75 12 10 7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**